

Porównanie wyników jednopoziomowego i wielopoziomowego podawania toksyny botulinowej typu A (BTX-A) w spastyczności kończyn dolnych u dzieci z MPD

Comparison of one-level and multilevel using botulinum toxin type A (BTX-A) in treatment of spasticity of the lower limbs in children with cerebral palsy (CP)

Małgorzata Kulesa-Mrowiecka, Małgorzata Malinowska-Matuszewska, Magdalena Jaworek, Antoni Czupryna

Instytut Fizjoterapii WNZ CM UJ

Oddział Rehabilitacji Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego UJ CM

Key words: spasticity, botulinum toxin type a (btx-a), cerebral palsy (cp)

Abstract

Introduction: The treatment with botulinum toxin type A in children with dynamic contractures of lower limbs in the managements of cerebral palsy seem to improve process of rehabilitation. Multilevel and one-level using botulinum toxin type A (BTX-A) results in a temporary decrease of muscle tone of the overactive muscles.

Objectives: The trial was undertaken under consideration to clarify differences between one-level and multilevel using botulinum toxin type A (BTX-A) in treatment of spasticity of the lower limbs in children with cerebral palsy.

Material and methods: The study was carried out on 172 children with cerebral palsy from 2-17 years old at the time of treatment

with BTX-A. Between one and three target muscles were selected according to functional goals and biomechanical assessments and were injected at multiple sites with BTX-A. Baseline and follow-up were measured 3 and 12 weeks post-injection after 10 doses of BTX-A. Outcome measure included: Modified Ashworth Scale (MAS), Joint Range of Motion (ROM), Modified Physician Rating Scale (MPRS), Modified Functional Independence Measure (MFIM) and Global Clinical Impression (GCI).

Results: The statistical tests showed significant improvement from baseline in the multilevel injection group in ROM of the knee extension ($p=0,020$). The effective improvement in MAS was observed in multilevel group (the chance of improvement increased two times with minimum two target muscles injected).

Conclusions: The most effective improvement of motion was observed after multilevel BTX-A treatment in children with diplegia and hemiplegia for functional purposes. The use of botulinum toxin type A (BTX-A) results in a facilitation of rehabilitation allowing training of the weakened muscles but the clinical problem is temporary duration and immunogenicity.

Słowa kluczowe: Spastyczność, toksyna botulinowa typu A (BTX-A), mózgowe porażenie dziecięce MPD

Streszczenie

Wstęp: Zastosowanie takich metod jak podawanie Toksyny botulinowej typu A (BTX-A), wydaje się w dużej mierze wspomagać proces rehabilitacji. Ostrzykiwanie mięśni za pomocą BTX-A jednopoziomowo lub wielopoziomowych powoduje czasowe obniżenie nadmiernego napięcia mięśni.

Cel pracy: Autorzy pracy podejmują próbę odpowiedzi na pytanie czy efekt leczenia za pomocą BTX-A zależy od liczby poziomów nastrzykiwanych mięśni.

Materiał i metody: Do badania włączono 172 przypadki dzieci objętych leczeniem za pomocą BTX-A. W grupie leczonej znalaz-

zły się dzieci ostrzykiwane jednopoziomowo lub wielopoziomowo. W badaniu obserwowano grupę badaną w czasie podawania kolejnych 10 dawek leku.

Metody: Zmodyfikowana Skala Ashwortha (MAS), pomiary goniometryczne (ROM), Zmodyfikowaną Skalę Porządkową (ZSP), Zmodyfikowaną Skalę Samodzielności Funkcjonalnej (ZSSF), Ocenę rodziców (GCI).

Wyniki: Przeprowadzona analiza wykazała, iż w grupie dzieci, które ostrzykiwane miały więcej niż jeden poziom mięśni obserwuje się większą średnią wartość ROM stawu kolanowego- w wartościach kąta podkolanowego ($p=0,020$). Poprawę wykazano po zastosowaniu ostrzykiwania co najmniej 2 poziomów mięśni również biorąc pod uwagę wyniki w skali Ashworth'a (ostrzykiwanie 2 poziomów, w porównaniu do 1 poziomu zwiększało szansę uzyskania poprawy ponad 2-krotnie).

Wnioski: Wielopoziomowe ostrzykiwanie BTX-A wydaje się być szczególnie korzystne u dzieci z diplegią i hemiplegią w celu poprawy lokomocji. Stosowanie BTX-A jest cennym zabiegiem ułatwiającym rehabilitację, aczkolwiek przejściowe działanie leku oraz immunogenność stanowią problem kliniczny.

Wstęp

Skuteczność działania BTX-A w leczeniu spastycznej postaci MPD w obrębie kończyn dolnych potwierdzają randomizowane badania podwójnie ślepej próby przeprowadzone między innymi przez Komana, Corrego, Sutherlanda [1,2,3] oraz liczne badania prospektywne i retrospektywne [3,4,5,6,7,8,9,10,11,12].

Mechanizm działania Toksyny botulinowej (BTX, botulinum toxin), polega na zmniejszeniu patologicznego napięcia mięśni, poprzez hamowanie uwalniania Ach z zakończeń presynaptycznych w obrębie obwodowego układu nerwowego, a w konsekwencji zablokowaniu transmisji w płytce nerwowo-mięśniowej. Unikalny sposób działania leku polega na częściowej, zależnej od

dawki chemicznej denerwacji mięśni. Mechanizm działania leku umożliwia zastosowanie miejscowych lub wielopoziomowych iniekcji domięśniowych BTXA w leczeniu objawowym spastyczności. Ostrzykiwanie mięśni za pomocą BTX-A powoduje czasowe ustąpienie objawów nadmiernego napięcia mięśni, stanowiąc cenny element wspomagania rehabilitacji.

W 1976 roku rozpoznano i opisano „botulizm niemowląt”, który występuje u niemowląt do 8 miesiąca życia. Bakterie spożyte najprawdopodobniej w formie zarodników, mnożą się w przewodzie pokarmowym stanowiąc stałe źródło toksyny (głównie typu A i B). Ta forma zatrucia może występować również u dorosłych [13].

Pierwsze próby zastosowania BTX-A w terapii spastyczności po udarze mózgu dokonali Das i Park w 1989 roku, a ukazujące się w późniejszym okresie prace dotyczyły oceny jej skuteczności również u dzieci ze spastyczną postacią MPD.

W 1990 roku leczenie za pomocą BTX-A zostało uznane przez Amerykańską Akademię Neurologii za oficjalną metodę leczenia spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym- MPD.

Cel pracy

Autorzy pracy podejmują próbę odpowiedzi na pytanie czy efekt leczenia za pomocą BTX-A zależy od poziomów nastrzykiwanych mięśni. Starano się zweryfikować czy skuteczność terapii zależy od liczby nastrzykiwanych grup mięśniowych.

Materiał

Badania przeprowadzono w latach 2002 do 2009 roku w Oddziale Rehabilitacji Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego UJ CM w Krakowie.

Do badania włączono 172 przypadków dzieci objętych leczeniem. W grupie leczonej znalazły się dzieci leczone preparatem Botox (N= 70) oraz preparatem Dysport (N= 102).

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono analizując:

W badaniu obserwowano grupę badaną w czasie podawania kolejnych 10 dawek leku. Zgodnie z protokołem badania dzieci oceniano przed podaniem leku oraz w 3 i 12 tygodniu po podaniu

określonej dawki. Pierwszą dawkę podano w 173 przypadkach, ostatnią – dziesiątą w 6 przypadkach. Do grupy badanej włączono dzieci w wieku 3 do 17,5 lat.

Metody

Dla każdego dziecka badano efekty działania BTX- A za pomocą następujących metod:

1. Zmodyfikowana Skala Ashwortha (MAS- Modified Ashworth Scale)
2. Pomiary goniometryczne (ROM- Range of Motion)
3. Zmodyfikowaną Skalę Porządkową (ZSP)
4. Zmodyfikowaną Skalę Samodzielności Funkcjonalnej (ZSSF)
5. Pomiary długości i obwodów kończyn dolnych
6. Wzorce chodu rejestrowano na taśmie video.

Nastrzykiwano mięsień brzuchaty łydki, mięśnie kulszowo-goleniowe oraz mm przywodziciele stawu biodrowego –jeden, dwa lub wszystkie z wymienionych grup mięśni. W badanej grupie dzieci w czasie podania pierwszej dawki leku 1 poziom mięśni ostrzykiwano u 73 dzieci, 2 poziomy u 95 dzieci natomiast 3 poziomy u 4 dzieci.

W celu określenia szansy uzyskania poprawy wykorzystano model regresji logistycznej wielowymiarowej krokowej postępującej. Zastosowanie modelu regresji logistycznej pozwoliło na oszacowanie szansy uzyskania poprawy w badanych parametrach klinicznych oraz wynikach użytych skal. Tym samym do modelu włączano tylko te zmienne, które w sposób istotny ($p < 0,05$) wpływały na szansę powodzenia (mogły zarówno zwiększać jak i zmniejszać tą szansę).

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu programu Intercooled Stata 8.0 for Windows (Stata Corporation, USA). Rozkłady wygenerowano za pomocą oprogramowania Statistica v.6.0 (StatSoft Corp., USA). Za statystycznie istotne uznano wyniki dla których $p < 0,05$.

Wyniki

Porównując odsetek dzieci, które uzyskały poprawę w zależności od liczby nastrzykiwanych poziomów mięśni, nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w skali Ashworth oraz w skali

ZSSF, natomiast poprawę w ZSP stwierdzono u 61,6% dzieci, które nastrzykiwane miały 1 poziom mięśni, 47,4% dzieci, którym nastrzykiwano 2 poziomy i żadne z dzieci, którym nastrzykiwano 3 poziomy mięśni -różnica ta była statystycznie istotna. (Tab. 1)

Tabela 1. Analiza skuteczności leczenia w zależności od liczby poziomów nastrzykiwanych mięśni po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.

Table 1. The efficacy of the treatment depended on level of injection 3 weeks after first dose- statistical tests.

Poprawa w:	1-poziom [n=73]	2-poziomy [n=95]	3-poziomy [n=4]	p
Ashworth [n, (%)]	38 (52,1)	61 (64,2)	2 (50,0)	p ^{**} =0,238
ZSSF [n, (%)]	4 (5,5)	8 (8,4)	0	p ^{**} =0,668
ZSP [n, (%)]	45 (61,6)	45 (47,4)	0	p ^{**} =0,016

p^{**} -test dokładny Fishera

Porównując skuteczność w wynikach pomiarów goniometrycznych w zależności od liczby nastrzykiwanych poziomów mięśni, jedyną zaobserwowaną statystycznie istotną różnicą była częstość uzyskania poprawy w wynikach badania ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy. (Tab. 2)

Tab. 2. Uzyskanie poprawy w wynikach pomiarów goniometrycznych po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki leku w zależności od liczby nastrzykiwanych poziomów mięśni.

Tab. 2. The efficacy of the treatment in range of motion depended on level of injection 3 weeks after first dose.

Poprawa w:	1-poziom [n=73]	2-poziomy [n=95]	3-poziomy [n=4]	p
ROM stawu biodrowego (odwiedzenie) [n, (%)]	7 (9,6)	8 (8,4)	0	p ^{**} =0,856
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy) [n, (%)]	29 (39,7)	56 (59,0)	2 (50,0)	p ^{**} =0,034

test Silverskiolda - wyprostowany staw kolano- wy [n, (%)]	19 (26,0)	30 (32,3)	2 (50,0)	$p^{**}=0,402$
test Silverskiolda – zgięty staw kolanowy [n, (%)]	27 (37,0)	31 (33,3)	1 (25,0)	$p^{**}=0,855$

p^{**} -test dokładny Fishera

W przeprowadzonym badaniu nie potwierdzono aby liczba poziomów nastrzykiwanych mięśni wpływała na częstość zmniejszenia różnic pomiędzy kończynami.

w obwodzie uda , podudzia (Tab. 3).

Tab. 3. Uzyskanie zmniejszenia różnic w obwodach kończyn dolnych w zależności od liczby nastrzykiwanych poziomów mięśni.

Tab. 3. The efficacy of the treatment in circumference of lower limbs depended on level of injection 3 weeks after first dose.

Poprawa w:	1-poziom [n=73]	2-poziomy [n=95]	3-poziomy [n=4]	P
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie uda [n, (%)]	13 (17,8)	11 (11,6)	0	$p^{**}=0,423$
zmniejszenie różnic pomiędzy kończynami w obwodzie podudzia [n, (%)]	14 (19,4)	9 (9,5)	0	$p^{**}=0,187$

p^{**} -test dokładny Fishera

Ze względu na małą liczbę dzieci, które miały ostrzykiwane 3 poziomy mięśni podjęto także próbę analizy w której grupę tych dzieci przeanalizowano łącznie z dziećmi, którym ostrzykiwano 2 poziomy mięśni. W tym przypadku uzyskanie poprawy oceniano porównując średnią poprawę w zakresie ROM stawu kolano-wego- kąat podkolanowy oraz w teście Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym. Przeprowadzona analiza pokazała w grupie dzieci, które ostrzykiwane miały więcej niż jeden po-

ziomu mięśni obserwuje się większą średnią wartość ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy ($p=0,020$).

Nie dowiedziono natomiast istnienia statystycznych różnic w wynikach testu Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym ($p=0,951$) (Tab. 4).

Tab. 4. Średnia poprawa w zależności od liczby poziomów ostrzykiwanych mięśni.

Tab. 4. Mean improvement depended on level of muscle injection.

Mierzony parametr	1 poziom	> 1 poziom	p
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy) [średnia, (SD)]	7,9 (15,4)	12,4 (15,0)	$p^{M-W}=0,020$
test Silverskiolda - wyprostowany staw kolanowy [średnia, (SD)]	4,7 (7,5)	5,0 (8,4)	$p^{M-W}=0,951$

p^{M-W} –test Mann’a-Whitney’a

Przeanalizowano również czy nastrzykiwanie 2 lub 3 poziomów mięśni zwiększa szansę uzyskania poprawy badanych parametrów. Badania pokazały, że jedynymi z ocenianych parametrów, stosunku do których obserwowano poprawę po zastosowaniu ostrzykiwania 2 poziomów mięśni była poprawa w skali Ashworth (ostrzykiwanie 2 poziomów, w porównaniu do 1 poziomu zwiększało szansę uzyskania poprawy ponad 2-krotnie) oraz uzyskanie poprawy w ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy (tabela 5).

Szczegółowo analizowanym parametrem były wartości ROM stawu kolanowego ze względu na zmiany w ROM tak w jedno jak i w wielopoziomowych podaniach. Zaobserwowano wzrastający odsetek dzieci z prawidłowymi wynikami tego parametru. Należy zauważyć, że w okresie do podania 3 dawki włącznie odsetek dzieci z prawidłowymi wynikami przyrastał zdecydowanie szybciej,

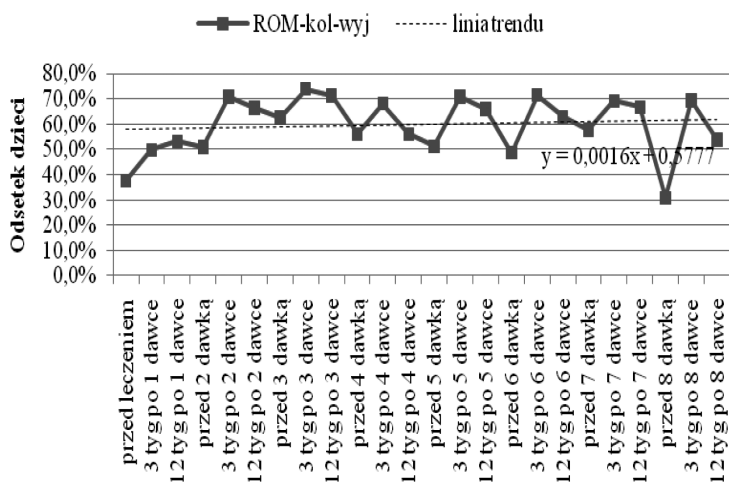
natomiast przy kolejnych dawkach przyrost ten nie był już tak wyraźny (Ryc. 1).

Tabela 5. Porównanie skuteczności w zależności od liczby poziomów nastrzykiwanych mięśni po 3 tygodniach od podania pierwszej dawki.

Table 5. The comparison of efficacy depended on level of injected muscles 3 weeks after first dose.

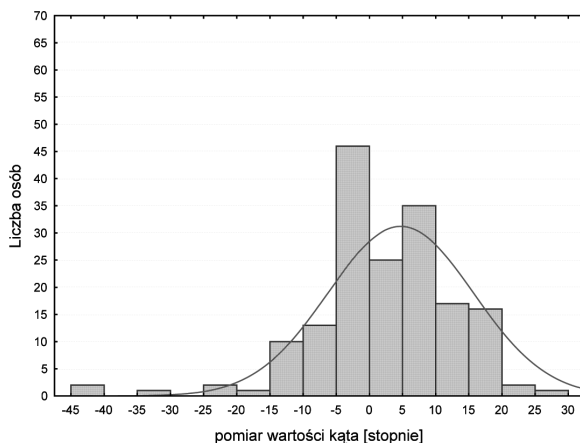
Poprawa w:	Isz* (95% PU) 2 poziomy vs 1 poziom	Isz* (95% PU) 3 poziomy vs 1 poziom
(MAS) Ashworth	2,30 (1,12-4,72) p=0,023	1,26 (0,14-11,59) p=0,838
ROM stawu kolanowego (kąt podkolanowy)	2,35 (1,16-4,75) p=0,017	3,11 (0,37-26,3) p=0,298
test Silverskiol- da – wyprostowany staw kolanowy	1,18 (0,56-2,47) p=0,663	4,12 (0,44-38,91) p=0,216
test Silverskiol- da – zgięty staw kolanowy	0,84 (0,41-1,71) p=0,631	1,65 (0,15-18,38) p=0,683

* Isz –iloraz szans (model regresji logistycznej wielowymiarowej, wszystkie wymienione zmienne zostały umieszczone w modelu, dodatkowo standaryzowano na wiek, płeć, rodzaj rehabilitacji, liczbę zabiegów, miejsce zabiegu), PU –przedział ufności



Ryc. 1. Odsetek dzieci z prawidłowymi wynikami ROM stawu kolanowego w czasie podawania kolejnych dawek BTX-A

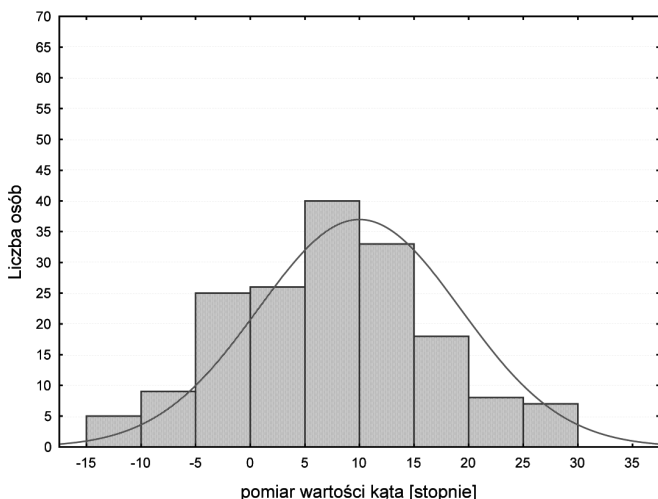
Fig. 1. Percentage of children with normal ROM of knee joint after serial doses of BTX-A



Ryc. 2. Test Silverskiolda, zgięty staw kolanowy - przed podaniem leku

Fig. 2. The Silverskiold test, knee joint bent – before treatment

Na kolejnych wykresach od 2 do 3 przedstawiono rozkłady wyników testu Silverskiolda przy zgiętym stawie kolanowym w grupie leczzonej przed podaniem leku oraz w 3 tygodniu po podaniu 1 dawki.



Ryc. 3. Test Silverskiolda, zgięty staw kolanowy - 3 tygodnie po podaniu BTX-A

Fig. 3. The Silverskiold test, knee joint bent – 3 weeks after BTX-A

Analizując histogramy rozkładu zakresu ruchu przed podaniem oraz po podaniu BTX-A, możemy zauważyć, iż średnio w największej grupie pacjentów przed podaniem zakres ten wynosił – 2 stopnie (Ryc. 2), a po podaniu 7 stopni (Ryc. 3).

Przeprowadzona analiza wykazała, iż w grupie dzieci, które ostrzykiwane miały więcej niż jeden poziom mięśni obserwuje się większą średnią wartość ROM stawu kolanowego- w wartościach kąta podkolanowego ($p=0,020$). Nie dowiedziono natomiast istnienia statystycznych różnic w wynikach testu Silverskiolda przy wyprostowanym stawie kolanowym ($p=0,951$). Poprawę wykazano po zastosowaniu ostrzykiwania 2 poziomów mięśni biorąc pod uwagę wyniki w skali Ashworth'a (ostrzykiwanie 2 poziomów, w porównaniu do 1 poziomu zwiększało szansę uzyskania popra-

wy ponad 2-krotnie) oraz uzyskanie poprawy w ROM stawu kolanowego- kąt podkolanowy.

Na podstawie wyników analizy statystycznej stwierdzono, iż najlepsze efekty terapii osiągnięto w trzecim tygodniu po podaniu pierwszej dawki BTX-A. W dwunastym tygodniu po podaniu BTX-A kiedy efekt działania toksyny ulega stopniowemu wygaszaniu osiągnięto wyniki gorsze, aczkolwiek nie powrót do punktu wyjścia. W trzecim tygodniu po podaniu drugiej dawki zaobserwowano, iż efekt działania BTX-A jest znacznie gorszy w porównaniu z wynikami po pierwszej dawce. W trzecim tygodniu po podaniu czwartej dawki zaobserwowano podobne wyniki jak w 12 tygodniu po podaniu pierwszej dawki.

Dyskusja

W badaniach nad skutecznością BTX-A, powinno zwracać się większą uwagę na poprawę funkcji niż na jednostkową poprawę np. zakresu ruchu [14, 15]. Wyniki powinno rozpatrywać się globalnie tym bardziej, że w przypadku stosowania leku rozluźniającego do mięśnia dwustawowego osiąga się efekt rozluźnienia w obydwu stawach, a zmiany mogą rozkładać się proporcjonalnie. Również oddziaływanie poszczególnych stawów na siebie ma tu ogromne znaczenie. Zmiana w jednym stawie (np. wzrost ruchomości), na zasadzie łańcucha kinematycznego rzutuje na mechanikę drugiego stawu szczególnie sąsiadującego. Podanie BTX-A do mięśnia brzuchatego łydki spowoduje nie tylko wzrost ruchomości w stawie skokowym, ale także w stawie kolanowym. Wyniki które uzyskano są zgodne z danymi zawartymi w piśmiennictwie, aczkolwiek nie wykazano korelacji w zakresie funkcji i wzorca chodu [16,17,18]. Nieliczne prace wykorzystują trójwymiarową analizę chodu w celu oceny skuteczności wielopoziomowych wstrzyknięć [4]. Wyniki badań własnych są zgodne również z literaturą w zakresie powikłań w leczeniu [19]. Odnotowano jedynie jeden przypadek reakcji alergicznej w postaci miejscowej wysypki oraz w dwóch przypadkach przejściowe zwiotczenie kończyny dolnej.

Wnioski

W wyniku terapii BTX-A można uzyskać: zmniejszenie spastyczności w pomiarach wg skali Ashworth'a, zwiększenie zakresu

ruchu w stawach, polepszenie funkcji lokomocyjnych oraz ułatwienie pielęgnacji i pionizacji.

Należy podkreślić, iż warunkiem leczenia toksyną botulinową jest prowadzenie intensywnej fizjoterapii oraz stosowanie w pierwszym etapie łusek gipsowych, w drugim etapie ortez i tapingu medycznego.

Rozpoczęcie terapii przed 8 rokiem życia, a więc przed okresem utrwalenia wzorca chodu może dawać lepsze efekty niż u dzieci starszych szczególnie w zakresie pomiarów kątowych. W zakresie funkcji lepsze wyniki uzyskują dzieci powyżej 10 roku życia.

Uzasadnione wydaje się być ostrzykiwanie BTX-A wielopoziomowo u dzieci z diplegią i hemiplegią w celu poprawy lokomocji, a u dzieci z tetraplegią – w celach pionizacyjnych i pielęgnacyjnych.

Stosowanie BTX-A jest cennym zabiegiem ułatwiającym rehabilitację, aczkolwiek przejściowe działanie leku oraz immunogenność stanowią problem kliniczny.

Piśmiennictwo

1. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, McNeill S., Taylor T.C., Graham H.K.: Botulinum toxin A as an alternative to serial casting in the conservative management of equinus in cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neur.* 1995; 37, suppl 73: 20-21
2. Graham H.K., Aoki K. R., Autti-Ramo at all.: Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 2000; 11: 67-79
3. Satila H., Huhtala H.: Botulinum toxin type A injections for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: A secondary analysis of factors predictive of favorable response. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89: 865–872
4. Desloovere K., Pauwels P.: Motor function following multi-level botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2007; 49: 56–61
5. Koman L.A., Mooney J.F., Smith B.P., Walker F., Leon J.M.: Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Orthop* 2000; 20:108-115

6. Maanum G., Jahnsen R., Stanghelle J.K. i wsp.: Effects of botulinum toxin A in ambulant adults with spastic cerebral palsy: a randomized double-blind placebo controlled-trial. *J. Rehabil. Med.* 2011 Mar; 43(4):338-47
7. Malhotra S. i wsp.: An investigation into the agreement between clinical, biomechanical and neurophysiological measures of spasticity. *Clin Rehabi.* 2008; 22: 1105-1115
8. Mall V., Heinen F., Siebel A. i wsp.: Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with cerebral palsy : a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2006; 48: 10-13
9. Manikowska F., Józwiak M. i Idzior M.: Wpływ nasilenia spastyczności na możliwości funkcjonalnej dziecka z mózgowym porażeniem dziecięcym. *Neurologia Dziecięca.* 2009; 18(36): 31-35
10. Raine S. Bobath concept: Development and current theoretical underpinning. red. Bobath B. *Bobath concept. Theory and clinical practice in neurological rehabilitation.* Oxford: Blackwell Publishing Ltd 2009; 1-22
11. Rutz E., Hofmann E., Brunner R.: Preoperative botulinum toxin test injections before muscle lengthening in cerebral palsy. *J. Orthop. Sci.* 2010; 15: 647-653
12. Ryll U., Bastiaenen, C., De Bie, R. i wsp.: Effects of leg muscle botulinum toxin A injections on walking in children with spasticity-related cerebral palsy: a systematic review. *Dev. Med. Child Neurol.*, March 2011; Vol. 53, Issue 3: 210-216
13. Boyd R.N., Graham H.K.: Objective measurements of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with cerebral palsy. *Eur J Neurol* 1999; 6, 4: 23-35
14. Meholic A., Madjar D.: Application of Botulinum Toxin in Treatment of Spasticity and Functional Improvements for Children Suffering from Cerebral Palsy. *Med. Arch.* 2010; 64 (6): 359-361
15. Steenbeek D., Becher J. G., Lankhorst G.J.: The effect of botulinum toxin type A treatment of the lower extremity on the level of functional abilities in children with cerebral palsy: evaluation with goal attainment scaling. *Clinical Rehabilitation* 2005; 19: 274- 282

16. Sutherland D.H., Kaufman K.R. i wsp.: Double-blind study of botulinum toxin type A injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture*, 1999; 10: 1-9.
17. Van Campenhout A., Molenaers, G.: Localization of the motor endplate zone in human skeletal muscles of the lower limb: anatomical guidelines for injection with botulinum toxin. *Dev. Med. Child Neurology* 53. Feb 2011; (2): 108-119.
18. Mackey A. H., Sharon G. L. Walt S. E., Stott N.S.: Reliability and validity of the Observational Gait Scale in children with spastic diplegia *Developmental Medicine and Child Neurology* 2003; vol. 45, suppl.1: 4-10.
19. O'Flaherty S.J., Janakan V., Morrow A.M. i wsp.: Adverse events and health status following botulinum toxin type A injections in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2011 Feb; 53(2):125-130.